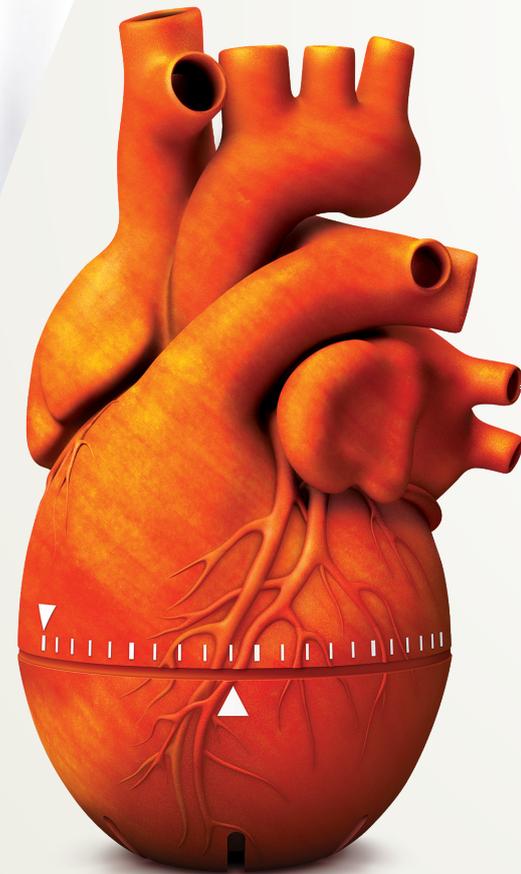


SIMDAX® PROPORCIONA TIEMPO EN INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA

**ORION
PHARMA**
Building well-being



SIMDAX®
levosimendán

SIMDAX® EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA

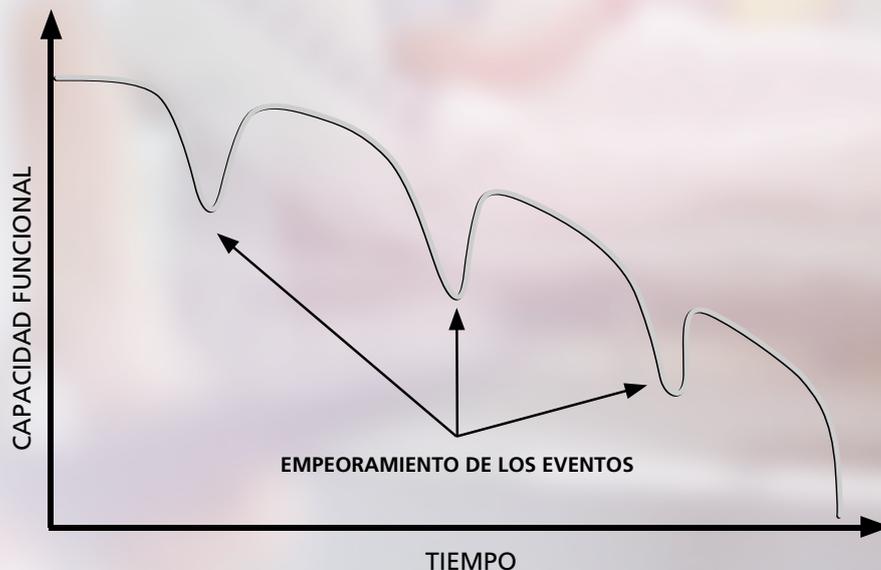
La insuficiencia cardiaca avanzada (ICAv)¹ se caracteriza por:

- episodios repetidos de descompensación cardiaca²
- deterioro grave de la calidad de vida de los pacientes³
- hospitalizaciones frecuentes y prolongadas⁴
- descenso más pronunciado de la función cardiaca con cada ingreso sucesivo⁴
- mayor riesgo de muerte³
- mayor coste hospitalario y social³

El tratamiento repetido con SIMDAX® supone una opción de tratamiento segura y eficaz para estabilizar a estos pacientes.⁵

Referencias: 1. Ponikowski P et al. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200
2. Roger VL *Circ Res.* 2013;113:646-659. 3. Braunschweig F. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:738-9 4. Gheorghide M et al. *Am J Cardiol.* 2005;96[suppl]:11G-17G. 5. Nieminen MS et al. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):360-367.

Capacidad funcional durante la progresión de la insuficiencia cardiaca



SIMDAX® MANTIENE LA ESTABILIDAD DEL PACIENTE EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA

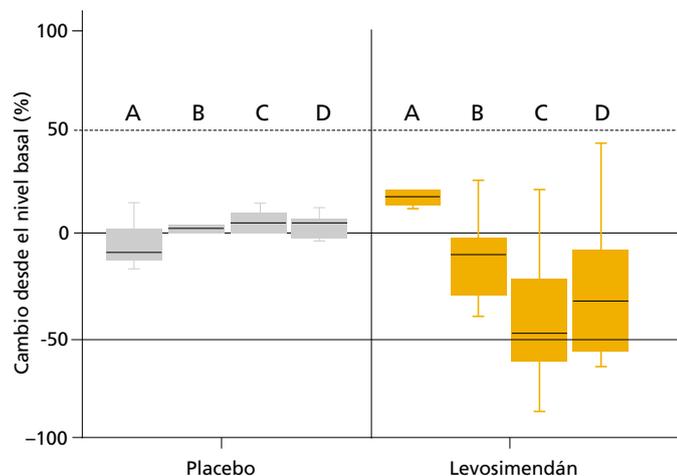
El beneficio del **uso repetido de SIMDAX®** en la insuficiencia cardiaca avanzada se ha determinado en **varios ensayos aleatorizados e independientes** en los que participaron más de 500 pacientes.¹

Actualmente hay evidencias que muestran la mejoría en la hemodinámica, los síntomas, la tasa de reingreso y los biomarcadores (ver la gráfica).^{1,2}

Los actuales datos y experiencia clínica indican que, en algunos casos, **se puede emplear SIMDAX® de forma intermitente/repetitiva** en la insuficiencia cardiaca avanzada para **mantener a los pacientes estables**.¹

Referencias: 1. Nieminen MS *et al. Int J Cardiol.* 2014;174(2):360–367.
2. Parissis JT *et al. Heart.* 2006;92:1768–1772.

Efectos de levosimendán en la insuficiencia cardiaca avanzada



Levosimendán mejoró la función ventricular izquierda y tuvo un efecto favorable en los marcadores de activación neurohormonal e inmunitaria sin agravar el daño miocárdico. Se trató a pacientes con insuficiencia cardiaca crónica descompensada con levosimendán cada 3 semanas durante 5 ciclos.²

A = fracción de eyección
B = estrés parietal sistólico
C = NT-proBNP
D = Interleucina 6

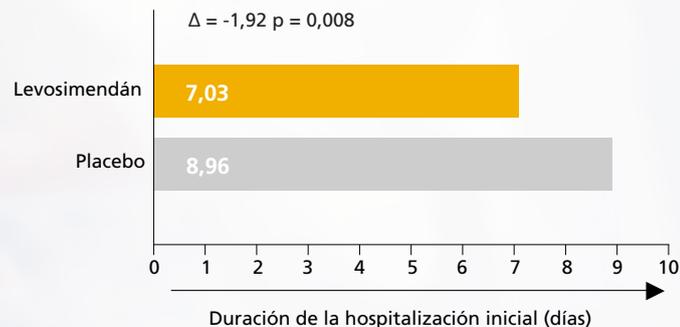
EN LA ICA, EL EFECTO DE SIMDAX® PERMITE REDUCIR EL TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN

SIMDAX®, junto con el tratamiento de referencia, reduce el tiempo de hospitalización en la insuficiencia cardiaca aguda (ICA). Estos datos se han obtenido en un estudio de fase III (vs. placebo).¹

El tiempo de hospitalización se reduce en

1,92 DÍAS

Tiempo de hospitalización de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda



Referencia:

1. De Lissovoy G et al. *Eur J Health Econ.* 2010;11:185–193.

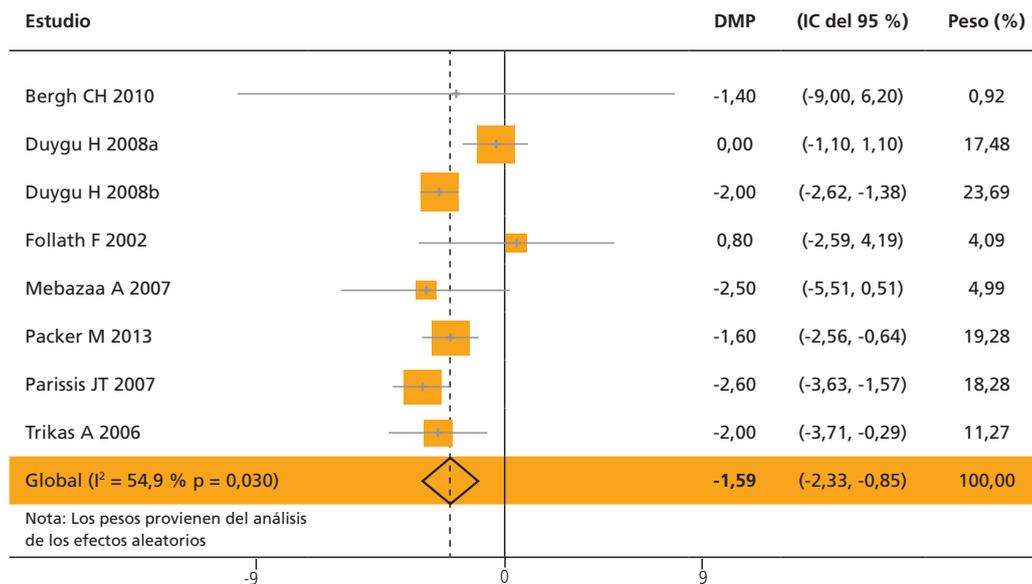
Datos de un análisis económico del estudio REVIVE II de 600 pacientes hospitalizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada.¹

LOS METAANÁLISIS CONFIRMAN EL MENOR TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN

Estos resultados han sido corroborados por un metaanálisis de 8 estudios en los que se usó SIMDAX® en el ámbito cardiológico:

El tiempo de hospitalización se redujo en 1,59 días en los pacientes tratados con SIMDAX®. Además se observó un descenso significativo de la mortalidad.¹

Metaanálisis del efecto de levosimendán en el tiempo de hospitalización¹

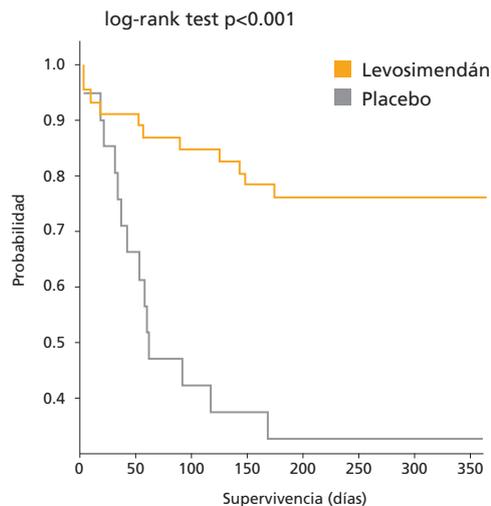


Referencia: 1. Landoni G *et al. Crit Care Med.* 2012;40:634–646 (electronic supplementary material).

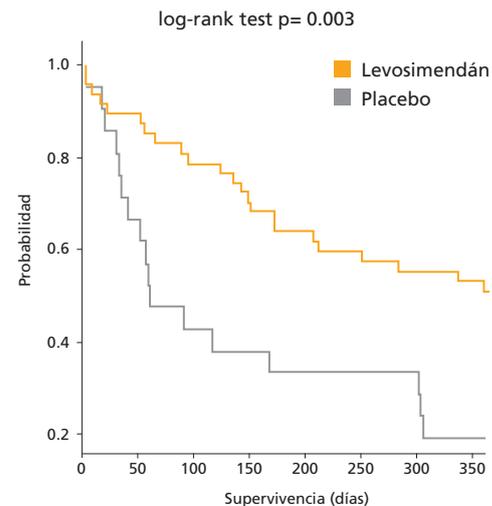
MENOS REINGRESOS HOSPITALARIOS

En el estudio LION-HEART,¹ el tratamiento con 6 ciclos de infusiones intermitentes de levosimendán cada 2 semanas a una dosis de 0,2 µg/kg/min en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca avanzada redujo significativamente el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y el riesgo en el criterio de valoración combinado de muerte por todas las causas y de hospitalización por insuficiencia cardíaca, demostrando un menor descenso de la CDV relacionada con la salud a lo largo del tiempo.

Hospitalización por insuficiencia cardíaca



Muerte por todas las causas o hospitalización por insuficiencia cardíaca

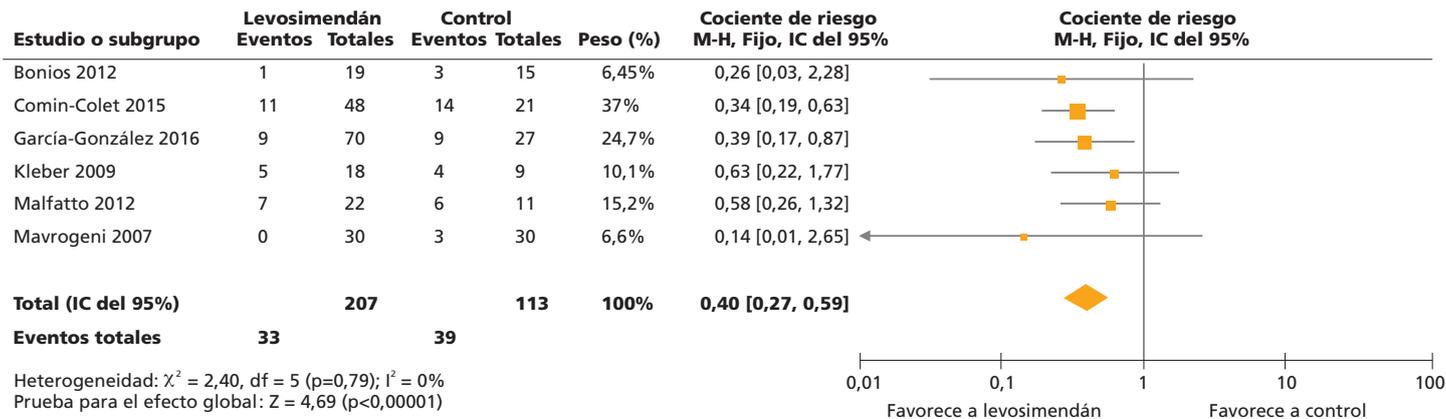


Referencia: 1. Comin-Colet J et al Eur J Heart Fail 2017 [ePub Dec 30]

MENOS REINGRESOS HOSPITALARIOS

La administración repetida o intermitente de SIMDAX® a los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada se asocia a una reducción de la tasa de reingreso a los 3 meses.¹

Metaanálisis del impacto del uso repetido de levosimendán en la tasa de reingresos hospitalarios en insuficiencia cardiaca avanzada



Referencia: 1. Silvetti S et al. ESC Heart Fail 2017 [ePub June 22]

SIMDAX® Y LA CALIDAD DE VIDA

La insuficiencia cardiaca avanzada se **caracteriza por una mala calidad de vida (CdV) y hospitalizaciones frecuentes.**¹

La eficacia de SIMDAX® en la insuficiencia cardiaca avanzada no solo se ha determinado con parámetros como el estado clínico, la hemodinámica, el estado neurohormonal y los índices ecocardiográficos, sino también por parámetros relacionados con la CdV, como la **capacidad funcional, el rendimiento físico, el estado psicológico y la frecuencia de los reingresos hospitalarios**, que son más importantes desde el punto de vista del paciente.²

Referencias: 1. Jaarsma T et al. *Eur. J Heart Fail.* 2009;11:433–443.
2. Nieminen MS et al. *Int J Cardiol.* 2015;191:256–264.



SIMDAX® Y LA CALIDAD DE VIDA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA

Levosimendán parece ser más favorable en las variables relacionadas con la calidad de vida que otros fármacos vasoactivos

	Hemodinámica		Neurohormonas	Parámetros relacionados con la calidad de vida				Supervivencia
	Índice cardiaco	Congestión/PEP		Disnea	Tasa de reingreso hospitalario	Depresión	MLHFQ/KCCQ	
Dobutamina	↑↑	↓	↓	↓	↑ ^B	ND	ND	↓ ^G
Milrinona	↑↑	↓↓	↔	↓	↔ ^C	ND	ND	↓ ^H
Levosimendán	↑↑	↓↓	↓	↓	↓ ^B	↓ ^F	↓ ^F	↑ ^{B,I}
Nitroprusiato	↑ ^A	↓↓	↓	↓	↔ ^D	ND	ND	↑ ^C
Nesiritida	↑ ^A	↓↓	↓	↓	↔ ^E	ND	ND	↔ ^J

Efecto de los tratamientos inotrópicos y vasoactivos que se emplean actualmente en la práctica clínica sobre los resultados en los pacientes con ICAV.¹ ^Aefecto indirecto; ^Bsegún Fedele F *et al.* 2011; ^Csegún Lewis DA *et al.* 2003; ^Dsegún Mullens W *et al.* 2008; ^Esegún O'Connor CM *et al.* 2011; ^Fsegún Parissis JT *et al.* 2007; ^Gsegún Capomolla S *et al.* 2001 (vs. nitroprusiato); ^Hsegún Packer M *et al.* 1991; ^Isegún los metaanálisis de Nieminen MS *et al.* 2014 y Silvetti S *et al.* 2014; ^Jsegún Reed SD *et al.* 2013; ND = no se han encontrado datos relevantes en las búsquedas en PubMed para ("parámetro" Y "principio activo"[ti]).

Referencia: 1. Nieminen MS *et al.* *Int J Cardiol.* 2014;174(2):360–367.

BENEFICIOS DE SIMDAX® PARA LA FUNCIÓN RENAL

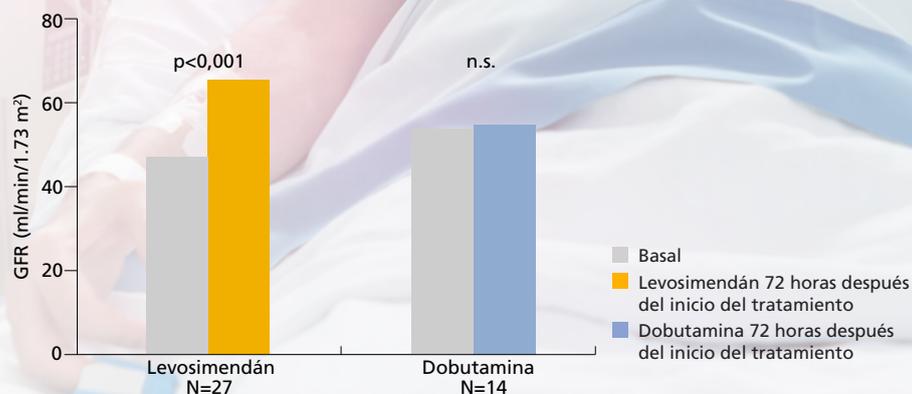
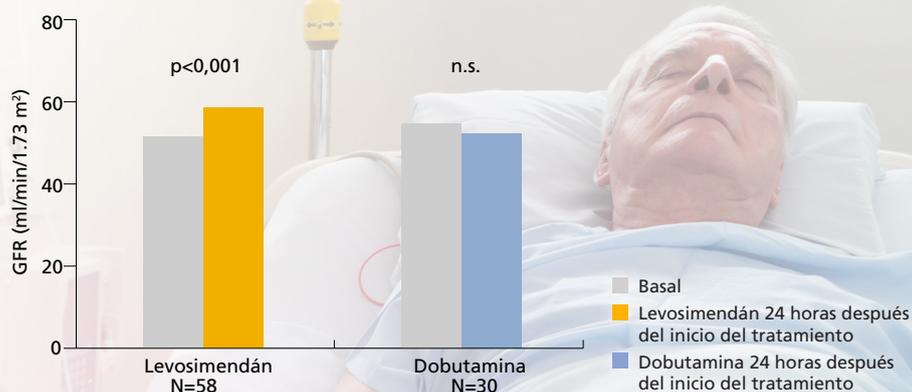
La TFG mejoró más con levosimendán que con dobutamina en los pacientes con insuficiencia cardiaca que requirieron tratamiento con inotrópicos.¹

En un estudio controlado con placebo de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca descompensada y disfunción renal se observó una mejoría estadísticamente significativa **de la TFG en los pacientes tratados con levosimendán.**²

El efecto máximo se observó tres días después de una infusión de 24 h y el efecto se mantuvo hasta 14 días.²

Referencias: 1. Yilmaz et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21:431-435.
2. Hou Z-Q et al. *Cardiovasc Ther.* 2013;31:108-114.

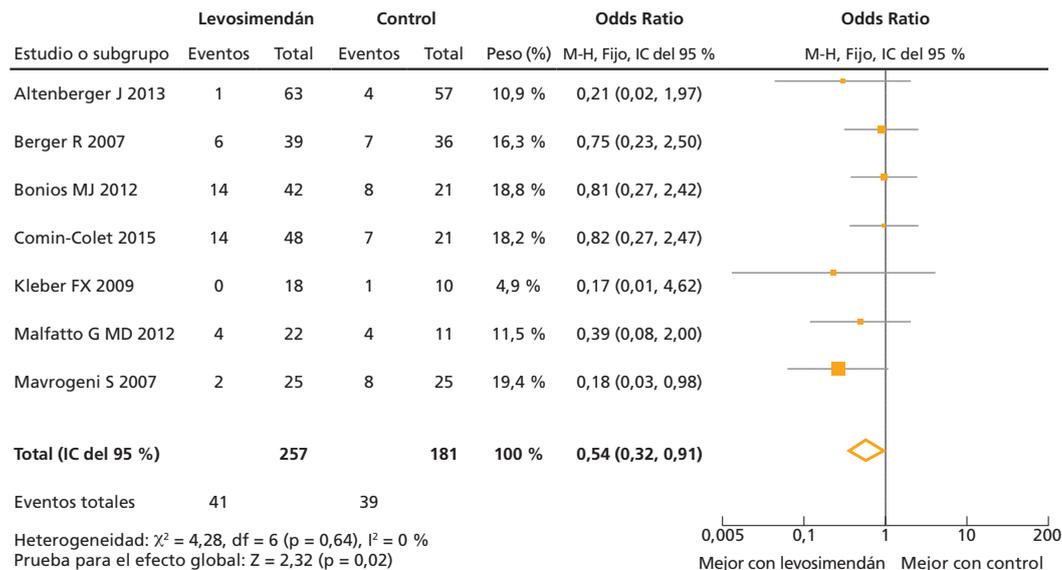
Efecto de levosimendán sobre la tasa de filtración glomerular (TFG)



NO AFECTA A LA SUPERVIVENCIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA

Además, en un reciente metaanálisis de la mortalidad con el uso repetido de SIMDAX® se observaron resultados prometedores.^{1,2}

Metaanálisis de la mortalidad en estudios sobre la insuficiencia cardiaca avanzada tratada repetidamente con levosimendán²



Referencias: 1. Nieminen MS *et al.* *Int J Cardiol.* 2014;174(2):360–367.
 2. Silvetti S & Nieminen MS *Int J Cardiol.* 2016;202:138–143.

PERFIL RECOMENDADO DE PACIENTES Y ADMINISTRACIÓN EN INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA

Un grupo de expertos de 15 países europeos se reunió para revisar y debatir los datos actuales sobre el uso repetido de SIMDAX®.¹

El grupo llegó a un consenso sobre las posibles indicaciones de SIMDAX® en la insuficiencia cardíaca avanzada¹ (ver tabla I).

El grupo también formuló recomendaciones sobre las mejores pautas (ver tabla II) que se deben tener en cuenta a la hora de administrar SIMDAX® a estos pacientes.¹

Referencia: 1. Nieminen MS et al. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):360–367.

Consenso de los expertos sobre la indicación y la pauta de administración de levosimendán en la insuficiencia cardíaca avanzada

TABLA I: Marco de alto riesgo que define las posibles indicaciones para el uso repetido de levosimendán en la insuficiencia cardíaca avanzada crónica

Características de los pacientes para el uso de levosimendán en la insuficiencia cardíaca avanzada.

- Disfunción sistólica severa (FEVI <35 %)
- y/o nivel NYHA IIIb-IV y/o INTERMACS 4, 5, 6
- y/u hospitalización o visitas a urgencias repetidas (≥2 en el último año)
- Todas las anteriores a pesar de un tratamiento óptimo para la insuficiencia cardíaca

TABLA II: Pauta de administración recomendada

Dado que las características y necesidades de los pacientes varían mucho, se recomienda una pauta de administración flexible:

- Velocidad de infusión: 0,05 µg/kg/min a 0,2 µg/kg/min; empezando con una dosis baja e incrementándola gradualmente el resto del tiempo si se tolera
- Administración en bolo: no recomendada
- Duración: 6 a 24 horas
- Intervalo: cada 2 a 4 semanas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO SIMDAX 2,5 mg/ml de concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada ml de concentrado contiene 2,5 mg de levosimendán. Un vial de 5 ml contiene 12,5 mg de levosimendán. Para consultar lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Concentrado para solución para perfusión. El concentrado es una solución clara, de color amarillo o naranja, para dilución antes de su administración. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas** Simdax está indicado para el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda severa de la insuficiencia cardíaca crónica en situaciones donde el tratamiento convencional no es suficiente o en casos donde se considere apropiado un soporte inotrópico (ver sección 5.1). **4.2. Posología y forma de administración** Simdax es sólo de uso hospitalario. Se debe administrar en una unidad de hospitalización donde existan instalaciones de monitorización y experiencia con el uso de agentes inotrópicos. **Posología** La dosis y la duración de la terapia deben ser individualizadas de acuerdo con la situación clínica y la respuesta del paciente. El tratamiento se debe iniciar con una dosis de carga de 6-12 microgramos/kg perfundida durante 10 minutos y se debe continuar con una perfusión continua de 0,1 microgramos/kg/min (ver sección 5.1). La dosis de carga mínima recomendada es de 6 microgramos/kg, en pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con vasodilatadores intravenosos, inotrópicos o ambos al comienzo de la perfusión. Dentro de este rango, dosis de carga superiores producirían una respuesta hemodinámica más intensa pero que puede estar asociada con un aumento transitorio de la incidencia de reacciones adversas. Se debe evaluar la respuesta del paciente a la dosis de carga o en el plazo de 30 a 60 minutos tras el ajuste de la dosis y tal y como esté indicado clínicamente. Si la respuesta se considerase excesiva (hipotensión, taquicardia), se debe disminuir la velocidad de perfusión a 0,05 microgramos/kg/min o suspenderla (ver sección 4.4). Si la dosis inicial es tolerada y se necesita un mayor efecto hemodinámico, la velocidad de perfusión se puede aumentar a 0,2 microgramos/kg/min. La duración de la perfusión que se recomienda a pacientes con descompensación aguda de una insuficiencia cardíaca crónica severa es de 24 horas. No se han observado signos de desarrollo de tolerancia ni efecto rebote después de suspender la perfusión de Simdax. Los efectos hemodinámicos persisten durante al menos 24 horas y se pueden observar durante 9 días después de suspender una perfusión de 24 horas (ver sección 4.4). La experiencia de administración repetida de Simdax es limitada. La experiencia de uso simultáneo con otros agentes vasoactivos, incluyendo agentes inotrópicos (excepto digoxina) es limitada. En el programa REVIVE, se administró la dosis de carga inferior (6 microgramos/kg) simultáneamente con agentes vasoactivos (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1). **Monitorización del tratamiento** De acuerdo con la práctica médica actual, durante el tratamiento se debe monitorizar el electrocardiograma, la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, así como realizar una cuantificación de la diuresis. Es recomendable hacer una monitorización de estos parámetros durante al menos 3 días después del final de la perfusión o hasta que el paciente esté clínicamente estable (ver sección 4.4). En pacientes con daño renal o hepático leve a moderado, se recomienda la monitorización durante al menos 5 días. **Ancianos** No se requiere ajuste de dosis en ancianos. **Insuficiencia renal** Simdax se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Simdax no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). **Insuficiencia hepática** Simdax se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, a pesar de no ser necesario un ajuste de dosis. Simdax no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). **Niños** Simdax no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años (ver secciones 4.4 y 5.2). La siguiente tabla proporciona las velocidades de perfusión detalladas para las dosis de carga y de mantenimiento de la preparación de Simdax para perfusión de 0,05 mg/ml:

TABLA 1

Peso del paciente (kg)	La dosis de carga se da para la perfusión durante 10 min con la velocidad (ml/h) indicada abajo.		Velocidad de perfusión continua (ml/h)		
	Dosis de carga 6 microgramos/kg	Dosis de carga 12 microgramos/kg	0,05 microgramos/kg/min	0,1 microgramos/kg/min	0,2 microgramos/kg/min
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

La siguiente tabla proporciona las velocidades de perfusión detalladas para dosis de carga y de mantenimiento de la preparación de Simdax para perfusión de 0,025 mg/ml:

TABLA 2

Peso del paciente (kg)	La dosis de carga se da para la perfusión durante 10 min con la velocidad (ml/h) indicada abajo.		Velocidad de perfusión continua (ml/h)		
	Dosis de carga 6 microgramos/kg	Dosis de carga 12 microgramos/kg	0,05 microgramos/kg/min	0,1 microgramos/kg/min	0,2 microgramos/kg/min
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

Forma de administración Simdax se debe diluir antes de su administración (ver sección 6.6). La perfusión debe realizarse exclusivamente por vía intravenosa, tanto por vía periférica como por vía central. **4.3. Contraindicaciones** Hipersensibilidad a levosimendán o a cualquiera de los excipientes. Hipotensión grave y taquicardia (ver secciones 4.4 y 5.1). Obstrucciones mecánicas significativas que afecten al llenado o al vaciado ventricular o a ambos. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) e insuficiencia hepática grave. Historia de Torsades de Pointes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** Un descenso en la tensión arterial sistólica y diastólica puede ser un efecto hemodinámico inicial del levosimendán, por lo tanto levosimendán debe usarse con precaución en pacientes con tensión arterial sistólica y diastólica basal baja, o en aquellos en riesgos de episodios hipotensivos. Para estos pacientes se recomienda un régimen de dosificación más conservador. El médico debe adaptar la dosis y duración del tratamiento a las condiciones y la respuesta del paciente (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.1). La hipovolemia severa debe corregirse antes de la perfusión con Levosimendán. Si se observan cambios excesivos en la tensión arterial o en la frecuencia cardíaca, se debe reducir o suspender la perfusión. No se ha determinado la duración exacta de todos los efectos hemodinámicos. Sin embargo, los efectos hemodinámicos generalmente duran de 7 a 10 días. Esto es debido en parte a la presencia de metabolitos activos, que alcanzan sus concentraciones plasmáticas máximas alrededor de 48 horas después de detener la perfusión. Se recomienda la monitorización no invasiva durante al menos 4-5 días después del final de la perfusión. Se recomienda continuar con la monitorización hasta que la reducción de la presión sanguínea haya alcanzado su máximo y la presión sanguínea comience a aumentar otra vez y puede tener que durar más de 5 días si hay algún signo de la disminución de tensión arterial persistente, pero puede reaccionar a menos de 5 días si el paciente se encuentra clínicamente estable. En pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada puede necesitarse periodo de monitorización más prolongado. Simdax se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Existen datos limitados sobre la eliminación de los metabolitos activos en pacientes con la función renal dañada. El daño en la función renal puede llevar a un incremento de las concentraciones de los metabolitos activos, que puede resultar en un efecto hemodinámico más pronunciado y prolongado (ver sección 5.2). Simdax se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La eliminación del metabolito activo se ha investigado en pacientes con afectación de la función hepática. El daño en la función hepática puede llevar a una exposición prolongada a los metabolitos, que puede resultar en un efecto hemodinámico más prolongado y pronunciado (ver sección 5.2). La perfusión de Simdax puede producir una disminución en la concentración de potasio sérico. Por lo tanto, las concentraciones bajas de potasio sérico deben corregirse antes de la administración de Simdax y, durante el tratamiento se debe monitorizar el potasio sérico. Como con otros medicamentos que se utilizan en el fallo cardíaco, las perfusiones de Simdax pueden ir acompañadas de descensos en la hemoglobina y el hematocrito y debe ponerse especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y anemia coincidentes. La perfusión con Simdax se debe utilizar con precaución en pacientes con taquicardia, o fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida o arritmias potencialmente mortales. La experiencia de administración repetida de Simdax es limitada. La experiencia del uso simultáneo con otros agentes vasoactivos, incluyendo agentes inotrópicos (excepto con digoxina), es limitada. Se debe evaluar el beneficio y el riesgo de forma individualizada para cada pa-

ciente. Simdax se debe utilizar con precaución y bajo una estricta monitorización electrocardiográfica en pacientes con isquemia coronaria en curso, con alargamiento del intervalo QT independientemente de su etiología, o cuando se administra junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.9). No se ha estudiado el uso de levosimendán en el shock cardiogénico. No hay información disponible sobre el uso de Simdax en las siguientes patologías: miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia valvular mitral grave, rotura miocárdica, taponamiento cardíaco e infarto de ventrículo derecho. Simdax no debe ser administrado en niños, ya que la experiencia de uso en niños y adolescentes menores de 18 años es muy limitada (ver sección 5.2). Sólo hay una experiencia limitada con el uso de Simdax en pacientes con fallo cardíaco después de cirugía, y fallo cardíaco grave en pacientes en espera de trasplante cardíaco.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción De acuerdo con la práctica médica actual, levosimendán debe usarse con precaución cuando se administre con otros medicamentos vasoactivos intravenosos debido a un potencial incremento del riesgo de hipotensión (ver sección 4.4). No se han visto interacciones farmacocinéticas en el análisis de pacientes que recibieron digoxina y perfusión de Simdax. Se puede utilizar la perfusión de Simdax en pacientes que reciben agentes betabloqueantes, sin pérdida de eficacia. La administración conjunta de isosorbide y levosimendán en voluntarios sanos, dio como resultado una potenciación significativa de la respuesta hipotensora ortostática.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia **Embarazo** No existen datos suficientes sobre la utilización de levosimendán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase 5.3). Por lo tanto, sólo se debe utilizar levosimendán en mujeres embarazadas si el beneficio para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto.

Lactancia Se desconoce si levosimendán es excretado a la leche humana. Los estudios realizados en ratas muestran que levosimendán se excreta en la leche, por lo que las mujeres que estén recibiendo levosimendán no deben amamantar a sus hijos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas No aplicable.

4.8. Reacciones adversas En ensayos clínicos controlados con placebo para descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca (programa REVIVE), el 53% de los pacientes presentaron reacciones adversas. Las más frecuentes fueron taquicardia ventricular, hipotensión y cefalea. En un ensayo clínico controlado con dobutamina para descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca (SURVIVE), el 18% de los pacientes presentaron reacciones adversas. Las más frecuentes fueron taquicardia ventricular, fibrilación auricular, hipotensión, extrasístoles ventriculares, taquicardia y cefalea. La siguiente tabla describe los efectos adversos observados en un 1% o más de los pacientes durante los ensayos clínicos REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 y 3001024. En los casos en los que la incidencia de un evento particular en un ensayo individual fue superior a la obtenida en los otros ensayos, la incidencia mostrada en la tabla es la más alta. Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con levosimendán se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

TABLA 3. Resumen de los efectos adversos

Órgano o Sistema	Frecuencia	Término preferente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Hipocalcemia
Trastornos Psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuente Frecuente	Cefalea Mareo
Trastornos cardíacos	Muy frecuente Frecuente	Taquicardia ventricular Fibrilación auricular Taquicardia Extrasístoles ventricular Insuficiencia cardíaca Isquemia miocárdica Extrasístoles
Trastornos Vasculares	Muy frecuente	Hipotensión
Trastornos Gastrointestinales	Frecuente	Nauseas Estreñimiento Diarrea Vómitos
Exploraciones Complementarias	Frecuente	Disminución de la hemoglobina

Reacciones adversas postcomercialización: En la experiencia postcomercialización se ha notificado fibrilación ventricular en pacientes que estaban siendo tratados con Simdax.

4.9. Sobredosis Una sobredosis de Simdax puede provocar hipotensión y taquicardia. En los ensayos clínicos

con Simdax, la hipotensión fue tratada con éxito con vasopresores (por ejemplo dopamina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y adrenalina en pacientes tras cirugía cardíaca). Descensos excesivos en las presiones de llenado cardíacas pueden limitar la respuesta a Simdax y pueden tratarse con fluidos parenterales. Dosis altas (hasta o por encima de 0,4 microgramos/kg/min) y perfusiones de más de 24 horas, aumentan la frecuencia cardíaca y a veces están asociadas con prolongaciones del intervalo QT. En caso de una sobredosis de Simdax, se debe llevar a cabo una continua monitorización electrocardiográfica, repetidas determinaciones de los electrolitos séricos y monitorización hemodinámica invasiva. La sobredosis por Simdax conlleva un aumento de las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, que puede dar lugar a un efecto más prolongado y prolongado en la frecuencia cardíaca requiriendo la correspondiente extensión del periodo de observación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Grupo farmacoterapéutico: otros estimulantes cardíacos (sensibilizadores del calcio), código ATC: C01CX08 5.1. **Propiedades farmacodinámicas** Levosimendán potencia la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles, mediante la unión a la tropomina C cardíaca, por un mecanismo calcio-dependiente. Levosimendán aumenta la fuerza de contracción pero sin afectar a la relajación ventricular. Además, levosimendán abre los canales de potasio sensibles al ATP en el músculo liso vascular, provocando la vasodilatación de los vasos arteriales de resistencia sistémicos y coronarios, así como los vasos venosos sistémicos de capacidad. In vitro, levosimendán es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa III. No está clara la importancia de esto a concentraciones terapéuticas. En pacientes con fallo cardíaco, las acciones inotrópica positiva y vasodilatadora de levosimendán producen un aumento de la fuerza contráctil y una reducción, tanto de la precarga como de la postcarga, sin afectar de forma negativa a la función diastólica. Levosimendán activa el miocardio aturrido en pacientes que han sufrido angioplastia coronaria transluminal percutánea o trombolisis. Los estudios hemodinámicos realizados en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca estable e inestable, han mostrado un efecto dosis-dependiente de levosimendán administrado por vía intravenosa con una dosis de carga (3 microgramos/kg a 24 microgramos/kg) seguida de una perfusión continua (0,05 a 2 microgramos/kg/min). Comparado con placebo, levosimendán aumenta el gasto cardíaco, volumen de eyección, la presión de eyección y la frecuencia cardíaca, y reduce la tensión arterial sistólica, la tensión arterial diastólica, la presión capilar pulmonar de enclavamiento, presión de la aurícula derecha y resistencia vascular periférica. La perfusión de Simdax aumenta el flujo sanguíneo coronario en pacientes que se recuperan de una operación coronaria y mejora la perfusión miocárdica en pacientes con fallo cardíaco. Estos beneficios se consiguen sin causar un aumento significativo en el consumo de oxígeno del miocardio. El tratamiento con perfusión de Simdax disminuye significativamente los niveles circulantes de endotelina-1 en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. A las velocidades de perfusión recomendadas no se produce un aumento los niveles de catecolaminas plasmáticas.

Ensayos clínicos Simdax ha sido evaluado en ensayos clínicos que incluyeron 2800 pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha evaluado la eficacia y seguridad de Simdax para el tratamiento de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca en los siguientes ensayos clínicos, aleatorizados, doble-ciego, multinacionales. Programa REVIVE: REVIVE / En un estudio piloto doble-ciego controlado con placebo, 100 pacientes con descompensación aguda de insuficiencia cardíaca recibieron una perfusión de Simdax durante 24 horas. Se observó una respuesta beneficiosa valorada por el objetivo compuesto del estudio en los pacientes tratados con Simdax frente a los pacientes tratados con placebo junto con el tratamiento estándar. REVIVE II/En el estudio pivotal doble-ciego controlado con placebo, se administró a 600 pacientes una dosis de carga de 6-12 microgramos/kg durante 10 minutos, seguido de un protocolo específico de dosificación escalonada de levosimendán de 0,05-2 microgramos/kg/minuto, proporcionando una mejora en el estado clínico de los pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca que continuaban disneicos tras ser tratados con diuréticos intravenosos. El programa clínico REVIVE se diseñó para comparar la eficacia de levosimendán más tratamiento estándar frente a placebo más tratamiento estándar, en el tratamiento de descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca. Los criterios de inclusión fueron pacientes hospitalizados con descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca, fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior o igual a 35% dentro de los 12 meses previos y disnea en reposo. Se permitieron todos los tratamientos basales, con la excepción de milrinona intravenosa. Como criterios de exclusión se incluyeron obstrucciones severas del tracto de salida ventricular, shock cardiogénico, tensión arterial sistólica ≤ 90 mmHg o frecuencia cardíaca ≥ 120 latidos por minuto (persistente como mínimo durante 5 minutos), o requerimiento de ventilación mecánica. Los resultados del objetivo primario demostraron que una proporción mayor de pacientes se consideraron como mejoría respecto a una proporción menor de pacientes que empeoraron (valor p 0,015) reflejando beneficios sustanciales de su estado clínico en tres tiempos: 6 horas, 24 horas y durante 5 días. El péptido natriurético tipo-B disminuyó de forma significativa frente placebo y tratamiento estándar a las 24 horas, y durante 5 días (valor p = 0,001). La tasa de mortalidad en el grupo del Simdax fue ligeramente mayor, aunque en comparación con el grupo control a los 90 días (15% vs. 12%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los análisis realizados a posteriori identificaron como factores que incrementan el riesgo de mortalidad a los valores basales de la tensión arterial sistólica < 100 mmHg o de la tensión arterial diastólica < 60 mmHg. SURVIVE Se realizó un estudio multicéntrico doble-ciego, doble-enmascarado con grupos paralelos de tratamiento comparando levosimendán frente a Dobutamina evaluando la mortalidad tras 180 días en 1327 pacientes con descompensación aguda de una insuficiencia cardíaca que requieran tratamientos adicionales después de una respuesta inadecuada a diuréticos intravenosos o vasodilatadores. Los pacientes fueron, en términos generales similares a los del estudio REVIVE II, aunque se incluyeron pacientes sin historia previa de insuficiencia cardíaca (por ejemplo infarto agudo de miocardio) y pacientes que requieran ventilación mecánica. Aproximadamente el 90% de los pacientes entraron en el estudio debido a disnea en reposo. Los resultados del SURVIVE no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre levosimendán y dobutamina en la mortalidad por cualquier causa a los 180 días (Hazard ratio = 0,91 (95% CI [0,74, 1,13] valor p 0,401)), aunque había una ventaja numérica en cuanto a la mortalidad en el día 5 (4% levosimendán

FACILITA EL RETO DE TRATAR LA INSUFICIENCIA CARDIACA¹ CON UNA ESTABILIZACIÓN HEMODINÁMICA SOSTENIDA

SIMDAX[®] LE PROPORCIONA TIEMPO OFRECIENDO:

- Beneficio hemodinámico^{2,3}
- Mejoría de la sintomatología^{2,3}
- Efectos sostenidos²
- Sinergia con los β -bloqueantes⁴
- Menor tiempo de hospitalización^{5,6}

Referencias: 1. Pözl G et al. *Int J Cardiol* 2017 [ePub May 24]. 2. Nieminen MS et al. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):360–367. 3. Husebye T et al. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:565–572. 4. Follath F et al. *Lancet*. 2002;360:196–202. 5. De Lissovoy G et al. *Eur J Health Econ*. 2010;11:185–193. 6. Landoni G et al. *Crit Care Med*. 2012;40:634–646.

SIMDAX[®]
levosimendán

Orion Pharma S.L.
Avda. Alberto Alcocer 46B, 7^ªA.
28016 Madrid
Tel. +34 915 998 601
Fax. +34 915 634 482
www.orionpharma.es

**ORION
PHARMA**
Building well-being

SIMX002/MAR18CS